

# RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Perindopril Pfizer 4 mg compresse

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Perindopril Pfizer 4 mg compresse

Ogni compressa contiene 4 mg di perindopril sale di tert-butilammina equivalente a 3,338 mg di perindopril.

Eccipiente: 59,330 mg di lattosio/compressa.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa

Perindopril Pfizer 4 mg compresse

Compresse non rivestite con film di colore bianco o quasi bianco, a forma di capsula, con una "D" impressa su un lato e "5" e "8" separati dalla linea di frattura sull'altro lato. La compressa può essere divisa in due metà uguali.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Ipertensione

Trattamento dell'ipertensione.

Insufficienza cardiaca

Trattamento dell'insufficienza cardiaca sintomatica.

Coronaropatia stabile

Riduzione del rischio di eventi cardiaci in pazienti con una anamnesi di infarto miocardico e/o rivascularizzazione.

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

Per uso orale.

Si raccomanda di somministrare Perindopril Pfizer in una dose singola giornaliera al mattino prima del pasto, accompagnando con una quantità sufficiente di liquidi (es: acqua).

La posologia deve essere stabilita in base al profilo del paziente (vedere paragrafo 4.4) e alla risposta pressoria.

Ipertensione

Perindopril Pfizer può essere usato in monoterapia o in associazione con altre classi di antipertensivi.

La dose iniziale raccomandata è di 4 mg da assumere in un'unica somministrazione al mattino.

Nei pazienti con il sistema renina-angiotensina-aldosterone fortemente attivato (in particolare ipertensione renovascolare, deplezione idrosalina, scompenso cardiaco o ipertensione grave) può verificarsi una diminuzione eccessiva della pressione arteriosa in seguito all'assunzione della dose iniziale. In questi pazienti, si raccomanda di iniziare il trattamento con una dose di 2 mg e sotto stretto controllo medico.

Dopo un mese di trattamento, la dose può essere aumentata fino a 8 mg da assumere una sola volta al giorno. Si può avere ipotensione sintomatica in seguito all'inizio della terapia con Perindopril Pfizer; ciò è più probabile che si verifichi in pazienti che sono trattati contemporaneamente con diuretici. Si raccomanda quindi cautela, poichè questi pazienti possono presentare deplezione idrosalina.

Ove possibile, il diuretico deve essere interrotto 2 o 3 giorni prima di iniziare il trattamento con Perindopril Pfizer (vedere paragrafo 4.4).

Nei pazienti ipertesi, nei quali l'assunzione del diuretico non può essere sospesa, il trattamento con Perindopril Pfizer deve essere iniziato con una dose di 2 mg. La funzionalità renale e i livelli di potassio sierici devono essere tenuti sotto controllo. La dose di Perindopril Pfizer deve essere successivamente adattata in funzione della risposta pressoria. Ove richiesto, il trattamento diuretico può essere reintrodotta.

Nei pazienti anziani, il trattamento deve essere iniziato con una dose di 2 mg che, se necessario, può essere progressivamente aumentata a 4 mg dopo un mese di trattamento e poi fino a 8 mg in base alla funzionalità renale (vedere la tabella sottostante)

#### Insufficienza cardiaca congestizia

Si raccomanda di assumere Perindopril Pfizer, solitamente associato a un diuretico non risparmiatore di potassio e/o a digossina e/o a un beta-bloccante, sotto stretto controllo medico e con una dose iniziale raccomandata di 2 mg da assumere al mattino. La dose può essere aumentata a 4 mg una volta al giorno, se tollerata, dopo due settimane. L'aggiustamento della dose deve basarsi sulla risposta clinica del singolo paziente.

Nell'insufficienza cardiaca grave e in altri pazienti considerati ad alto rischio (pazienti con funzionalità renale compromessa e una tendenza a scompensi elettrolitici, pazienti che sono contemporaneamente trattati con diuretici e/o con vasodilatatori), il trattamento deve essere iniziato sotto attenta supervisione (vedere paragrafo 4.4).

I pazienti ad alto rischio di ipotensione sintomatica, es. pazienti con deplezione salina con o senza iponatremia, pazienti con ipovolemia o pazienti contemporaneamente trattati con alti dosaggi di diuretici, devono possibilmente vedere corrette tali condizioni, se possibile, prima di essere trattati con perindopril. Occorre monitorare attentamente la pressione arteriosa, la funzionalità renale ed i livelli di potassio sierico, sia prima che durante il trattamento con perindopril (vedere paragrafo 4.4).

#### Coronaropatia stabile

Perindopril Pfizer deve essere introdotto alla posologia di 4 mg in un'unica assunzione giornaliera per 2 settimane, da aumentare fino a 8 mg, in un'unica assunzione quotidiana, in base alla funzionalità renale e dopo aver verificato che la dose da 4 mg sia ben tollerata.

I pazienti anziani devono iniziare il trattamento con 2 mg da assumere in un'unica somministrazione quotidiana per una settimana, da aumentare fino a 4 mg una volta al giorno nella

settimana successiva, prima di aumentare la dose fino a 8 mg, in un'unica somministrazione quotidiana, in base alla funzionalità renale (vedere Tabella 1 "Adattamento della posologia nell'insufficienza renale"). Il dosaggio deve essere aumentato solo se la dose inferiore precedente è ben tollerata.

#### Adattamento della posologia nell'insufficienza renale

Nei pazienti con insufficienza renale, la dose deve essere adattata in base alla clearance della creatinina come evidenziato nella sottostante tabella 1:

Clearance della creatinina (ml/min)	Posologia raccomandata
$Cl_{CR} \geq 60$	4 mg al giorno
$30 < Cl_{CR} < 60$	2 mg al giorno
$15 < Cl_{CR} < 30$	2 mg a giorni alterni
Pazienti emodializzati*, $Cl_{CR} < 15$	2 mg il giorno della dialisi

\* La clearance di dialisi del perindoprilato è di 70 ml/min. Nei pazienti in emodialisi, la dose deve essere somministrata dopo la dialisi.

#### Adattamento della posologia nell'insufficienza epatica

Nei pazienti con insufficienza epatica non è richiesto alcun adattamento della posologia (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

#### Bambini e adolescenti (con meno di 18 anni di età)

Non sono state studiate l'efficacia e la sicurezza di impiego nei bambini e negli adolescenti. Pertanto, non si raccomanda l'utilizzo nei bambini e negli adolescenti.

### **4.3 Controindicazioni**

- Ipersensibilità al perindopril, ad uno qualsiasi degli eccipienti o a qualunque altro ACE inibitore;
- storia di angioedema correlata a precedente terapia con ACE inibitori;
- angioedema ereditario o idiopatico;
- secondo e terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.4 e 4.6).

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

#### Coronaropatia stabile

Se durante il primo mese di trattamento con perindopril si verifica un episodio di angina pectoris instabile (grave o no), deve essere effettuata un'attenta valutazione del rapporto rischio/beneficio prima di continuare il trattamento.

#### Ipotensione

Gli ACE inibitori possono provocare una caduta della pressione arteriosa. Raramente è stata osservata ipotensione sintomatica in pazienti con ipertensione senza complicazioni e tale evento è più probabile che si manifesti in pazienti ipovolemici, per esempio in seguito a un trattamento diuretico, ad un regime alimentare a ridotto contenuto di sale, a dialisi, a diarrea o vomito, o in

pazienti affetti da grave ipertensione renina-dipendente (vedere paragrafi 4.5 e 4.8). È stata osservata ipotensione sintomatica in pazienti con insufficienza cardiaca congestizia, associata o meno a insufficienza renale. Ciò è più probabile che avvenga in pazienti affetti da un'insufficienza cardiaca severa particolarmente grave, come risultato della somministrazione di dosi elevate di diuretici dell'ansa, dell'iponatriemia o della compromissione della funzionalità renale. L'inizio del trattamento e gli adattamenti posologici devono essere accuratamente controllati nei pazienti a maggiore rischio di ipotensione sintomatica (vedere paragrafi 4.2 e 4.8). Analoghe considerazioni devono essere fatte per i pazienti con cardiopatia ischemica o disturbi cerebrovascolari nei quali una eccessiva caduta della pressione arteriosa può portare a infarto miocardico o problemi cerebrovascolari.

Se dovesse manifestarsi ipotensione, il paziente deve essere posto in posizione supina e, se necessario, deve essere somministrata una infusione endovenosa di una soluzione di sodio cloruro 9 mg/ml (0,9%). La comparsa di un'ipotensione transitoria non rappresenta una controindicazione alla somministrazione di ulteriori dosi, che generalmente può avvenire senza difficoltà dopo aumento della pressione arteriosa in seguito a ripristino della volemia.

In alcuni pazienti con insufficienza cardiaca congestizia e con pressione arteriosa normale o bassa, si può verificare un'ulteriore riduzione della pressione arteriosa sistemica in seguito alla somministrazione di Perindopril Pfizer. Tale effetto è previsto e generalmente non costituisce motivo di sospensione del trattamento. Se l'ipotensione diviene sintomatica, può rendersi necessario ridurre il dosaggio o interrompere il trattamento con Perindopril Pfizer.

#### Stenosi delle valvole aortica e mitrale/cardiomiopatia ipertrofica

Al pari degli altri ACE inibitori, Perindopril Pfizer deve essere somministrato con cautela in pazienti con stenosi della valvola mitralica e ostruzione dell'efflusso dal ventricolo sinistro, quali stenosi aortica o cardiomiopatia ipertrofica.

#### Insufficienza renale

Nei casi di insufficienza renale (clearance della creatinina < 60 ml/min.) la posologia iniziale del perindopril deve essere adattata in funzione della clearance della creatinina del paziente (vedere paragrafo 4.2) e successivamente in funzione della risposta del paziente al trattamento. In questi pazienti, il regolare controllo del potassio e della creatinina deve far parte della normale pratica medica (vedere paragrafo 4.8).

Nei pazienti con insufficienza cardiaca sintomatica, l'ipotensione conseguente all'inizio della terapia con ACE inibitori può determinare una ulteriore compromissione della funzione renale. In tale situazione è stata riferita insufficienza renale acuta, generalmente reversibile.

In alcuni pazienti con stenosi mono- o bi-laterale dell'arteria renale trattati con ACE inibitori è stato osservato un aumento dell'azotemia e della creatinina sierica, generalmente reversibile per interruzione del trattamento. Ciò è probabile che si verifichi soprattutto nei pazienti con insufficienza renale. La contemporanea presenza di ipertensione renovascolare aumenta il rischio di ipotensione grave e di insufficienza renale. In questi pazienti il trattamento deve essere iniziato sotto stretto controllo medico con dosi basse e accuratamente titolate. Poiché il trattamento con diuretici può contribuire all'instaurarsi di quanto sopra descritto, la loro somministrazione deve essere interrotta e la funzione renale deve essere monitorata durante le prime settimane di terapia con Perindopril Pfizer.

In alcuni pazienti ipertesi senza apparente patologia renovascolare pregressa, è stato riscontrato un aumento generalmente lieve e transitorio dell'azotemia e della creatinina sierica, soprattutto quando

è stato somministrato perindopril in concomitanza ad un diuretico. Ciò è più probabile che si verifichi in pazienti con preesistente compromissione renale. Potrebbe essere necessaria la riduzione del dosaggio e/o la sospensione del diuretico e/o di Perindopril Pfizer.

#### Pazienti in emodialisi

In pazienti dializzati con membrane ad alto flusso e in terapia con ACE inibitori sono state segnalate reazioni anafilattoidi. Per questi pazienti si deve prendere in considerazione l'impiego di un tipo diverso di membrane per dialisi o di una classe diversa di agenti antipertensivi.

#### Trapianto di rene

Non vi sono informazioni sulla somministrazione di Perindopril Pfizer in pazienti sottoposti ad un recente trapianto di rene.

#### Ipersensibilità/Angioedema

È stato raramente segnalato angioedema del volto, delle estremità, delle labbra, delle membrane mucose, della lingua, della glottide e/o della laringe in pazienti trattati con ACE inibitori, incluso Perindopril Pfizer (vedere paragrafo 4.8). Questo può verificarsi in qualunque momento della terapia. In questi casi, si deve immediatamente sospendere la somministrazione di Perindopril Pfizer e tenere il paziente sotto opportuna osservazione fino a completa risoluzione dei sintomi. Nei casi in cui il gonfiore sia limitato al volto e alle labbra, questa condizione si risolve generalmente senza bisogno di ricorrere ad un trattamento, sebbene gli antistaminici siano stati utili nell'alleviare i sintomi.

L'angioedema associato ad edema laringeo può essere fatale. Qualora vi sia un interessamento della lingua, della glottide o della laringe, che può causare facilmente ostruzione delle vie aeree, deve essere rapidamente adottata una terapia di emergenza. Ciò può prevedere la somministrazione di adrenalina e/o il mantenimento della pervietà delle vie aeree. Il paziente deve essere posto sotto stretto controllo fino a completa e prolungata scomparsa dei sintomi.

Pazienti con storia di angioedema non correlato al trattamento con ACE inibitori possono presentare un rischio maggiore di comparsa di angioedema quando trattati con un ACE inibitore (vedere paragrafo 4.3).

Nei pazienti in trattamento con ACE inibitori, è stato raramente riportato angioedema intestinale. Questi pazienti presentavano dolore addominale (con o senza nausea o vomito); in alcuni casi non vi era un precedente angioedema del viso e i livelli di C-1 esterasi erano normali. L'angioedema è stato diagnosticato tramite procedure che includevano TAC addominale o ultrasuoni o con la chirurgia e i sintomi si sono risolti dopo la sospensione dell'ACE inibitore. Nella diagnosi differenziale di pazienti in trattamento con ACE inibitori che presentano dolore addominale occorre includere l'angioedema intestinale.

#### Reazioni anafilattiche durante aferesi delle lipoproteine a bassa densità (LDL)

Raramente in pazienti trattati con ACE inibitori sottoposti ad aferesi delle lipoproteine a bassa densità (LDL) con destransolfato, sono stati riportati casi di reazioni potenzialmente fatali per il soggetto. Queste reazioni sono state evitate sospendendo temporaneamente il trattamento con l'ACE inibitore prima di ogni aferesi.

#### Reazioni anafilattoidi durante trattamento di desensibilizzazione

In pazienti in terapia con ACE inibitori sottoposti a un trattamento desensibilizzante (es: veleno di imenotteri) sono stati riportati casi di reazioni anafilattoidi. Negli stessi pazienti, tali reazioni sono

state prevenute sospendendo temporaneamente il trattamento con ACE inibitori, ma sono ricomparse in seguito a riesposizione accidentale del paziente.

#### Insufficienza epatica

Raramente, il trattamento con ACE inibitori è stato associato ad una sindrome che ha inizio con ittero colestatico e progredisce fino a necrosi epatica fulminante e (talora) alla morte. Il meccanismo di questa sindrome è sconosciuto. I pazienti in trattamento con ACE inibitori nei quali compaia ittero o un aumento significativo degli enzimi epatici devono sospendere l'ACE inibitore e ricevere opportuno supporto medico (vedere paragrafo 4.8).

#### Neutropenia/Agranulocitosi/Trombocitopenia/Anemia

In pazienti trattati con ACE inibitori sono stati riscontrati casi di neutropenia/agranulocitosi, trombocitopenia e anemia. Nei pazienti con funzione renale normale e in assenza di altri fattori di complicazione, raramente compare neutropenia. Perindopril Pfizer deve essere somministrato con estrema cautela a pazienti con collagenopatie vascolari, trattati con agenti immunosoppressori, con allopurinolo o procainamide, o che presentino una combinazione di questi fattori di complicazione, specialmente in presenza di preesistente compromissione renale. Alcuni di questi pazienti hanno sviluppato infezioni gravi, che in pochi casi non hanno risposto a una terapia antibiotica intensiva. Se questi pazienti vengono trattati con perindopril, si raccomanda di eseguire un controllo periodico della conta dei globuli bianchi e di invitarli a segnalare qualunque episodio di infezione (es. mal di gola, febbre).

#### Razza

Gli ACE inibitori possono provocare la comparsa di angioedema con maggiore frequenza nei pazienti di razza nera rispetto ai pazienti di altre razze.

Al pari di altri ACE inibitori, il perindopril può essere meno efficace nel ridurre la pressione arteriosa in pazienti di razza nera rispetto ai pazienti di altre razze, probabilmente a causa di una maggiore frequenza di ridotte concentrazioni di renina nella popolazione ipertesa di razza nera.

#### Tosse

A seguito di somministrazione di ACE inibitori è stata riportata la comparsa di tosse. Questa tosse caratteristica è secca, persistente e si risolve in seguito alla sospensione del trattamento. La tosse indotta dagli ACE inibitori deve essere considerata come parte della diagnosi differenziale della tosse.

#### Intervento chirurgico/anestesia

In pazienti sottoposti a interventi di chirurgia maggiore, o anestetizzati con agenti che provocano ipotensione, Perindopril Pfizer può bloccare la formazione di angiotensina II secondaria alla liberazione compensatoria di renina. Il trattamento deve essere interrotto un giorno prima dell'intervento. Se si manifesta ipotensione e la si ritiene correlata al suddetto meccanismo, deve essere corretta mediante aumento della volemia.

#### Iperkaliemia

In alcuni pazienti in terapia con ACE inibitori, perindopril incluso, è stato osservato un aumento delle concentrazioni sieriche di potassio. I fattori di rischio per l'insorgenza di iperkaliemia includono insufficienza renale, compromissione della funzione renale, età (> 70 anni), diabete mellito, eventi concomitanti, in particolare disidratazione, scompenso cardiaco acuto, acidosi metabolica e uso concomitante di diuretici risparmiatori di potassio (es. spironolattone, eplerenone, triamterene o amiloride), integratori di potassio o sostituti del sale contenenti potassio; oppure i pazienti in terapia con altri farmaci associati ad un incremento del potassio sierico (es. eparina). L'uso di integratori di potassio, diuretici risparmiatori di potassio o sostituti del sale contenenti

potassio, in particolare in pazienti con funzione renale compromessa, può portare ad un aumento significativo del potassio sierico. L'iperkaliemia può causare serie e talvolta fatali aritmie. Se si ritiene opportuno l'uso concomitante degli agenti sopra menzionati, essi devono essere utilizzati con cautela e deve essere effettuato un frequente monitoraggio del potassio sierico (vedere paragrafo 4.5).

#### Pazienti diabetici

In pazienti diabetici trattati con agenti antidiabetici orali o insulina, la glicemia deve essere attentamente controllata durante il primo mese di terapia con un ACE inibitore (vedere paragrafo 4.5).

#### Litio

L'associazione di litio e perindopril è generalmente sconsigliata (vedere paragrafo 4.5).

#### Diuretici risparmiatori di potassio, integratori di potassio o sostituti del sale contenenti potassio

L'associazione di perindopril e diuretici risparmiatori di potassio, integratori di potassio e sostituti del sale contenenti potassio è generalmente sconsigliata (vedere paragrafo 4.5).

#### Gravidanza

La terapia con ACE inibitori non deve essere iniziata durante la gravidanza. Per le pazienti che stanno pianificando una gravidanza si deve ricorrere a trattamenti antipertensivi alternativi, con comprovato profilo di sicurezza per l'uso in gravidanza, a meno che non sia considerato essenziale il proseguimento della terapia con un ACE inibitore. Quando viene accertata una gravidanza, il trattamento con ACE inibitori deve essere interrotto immediatamente e, se appropriato, deve essere iniziata una terapia alternativa (vedere paragrafi 4.3 e 4.6).

Lattosio: questo medicinale contiene lattosio. I pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, sindrome di malassorbimento di glucosio-galattosio o deficienza di Lapp lattasi, non devono assumere questo medicinale.

### **4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione**

#### Diuretici

I pazienti in trattamento con diuretici, e soprattutto quelli con deplezione idrosalina, possono manifestare una riduzione eccessiva della pressione arteriosa dopo l'inizio di una terapia con ACE inibitori. La comparsa di effetti ipotensivi può essere diminuita sospendendo il diuretico, aumentando la volemia o l'assunzione di sale prima di iniziare una terapia con dosi basse e progressive di perindopril.

#### Diuretici risparmiatori di potassio, integratori di potassio o sostituti del sale contenenti potassio

Sebbene le concentrazioni sieriche di potassio rimangano di solito entro i limiti normali, in alcuni pazienti in trattamento con perindopril può insorgere iperkaliemia. I diuretici risparmiatori di potassio (es. spironolattone, triamterene o amiloride), gli integratori di potassio o i sostituti del sale contenenti potassio possono provocare aumenti significativi del potassio sierico. Pertanto si sconsiglia l'associazione di perindopril con i suddetti farmaci (vedere paragrafo 4.4). Se l'uso concomitante dei farmaci sopra citati è ritenuto appropriato a causa di un'ipokaliemia accertata, essi devono essere impiegati con cautela e con frequenti controlli della potassiemia.

#### Litio

Aumenti reversibili delle concentrazioni sieriche e della tossicità del litio sono stati riscontrati in seguito a somministrazione concomitante di litio e ACE inibitori. L'uso contemporaneo di diuretici tiazidici può aumentare il rischio di tossicità del litio ed accrescere il già elevato rischio di tossicità del litio insieme agli ACE inibitori. La somministrazione di perindopril insieme al litio è sconsigliata, tuttavia se ritenuto necessaria, deve essere eseguito un accurato monitoraggio dei livelli plasmatici di litio (vedere paragrafo 4.4).

#### Farmaci antiinfiammatori non steroidei (FANS) inclusa l'aspirina > 3g al giorno

Quando gli ACE inibitori sono somministrati contemporaneamente a farmaci antiinfiammatori non steroidei (ad es. acido acetilsalicilico a regimi di dosaggio antiinfiammatorio, inibitori della COX-2, FANS non selettivi), si può verificare una diminuzione dell'effetto antiipertensivo. L'uso concomitante di ACE inibitori e FANS può portare ad un aumento del rischio di peggioramento della funzione renale, inclusa la possibile insufficienza renale acuta e un aumento dei livelli serici di potassio, specialmente nei pazienti con preesistente lieve insufficienza renale. La combinazione deve essere somministrata con cautela, soprattutto negli anziani. I pazienti devono essere adeguatamente idratati ed è importante il monitoraggio della funzione renale dopo l'inizio della terapia concomitante, e periodicamente durante il suo corso.

#### Agenti antiipertensivi e vasodilatatori

La somministrazione concomitante di questi farmaci può aumentare l'effetto ipotensivo del perindopril. La somministrazione contemporanea di nitroglicerina e altri nitrati, o altri vasodilatatori, può ulteriormente ridurre la pressione arteriosa.

#### Agenti antidiabetici

Studi epidemiologici hanno suggerito che la somministrazione concomitante di ACE inibitori e farmaci antidiabetici (insulina, agenti ipoglicemizzanti orali) può provocare un aumento dell'effetto di riduzione del glucosio nel sangue con rischio di ipoglicemia. La comparsa di tale fenomeno sembra essere più probabile durante le prime settimane di trattamento combinato e in pazienti con insufficienza renale.

#### Acido acetilsalicilico, trombolitici, beta-bloccanti, nitrati

Il perindopril può essere somministrato contemporaneamente all'acido acetilsalicilico (quando utilizzato come trombolitico), trombolitici, beta-bloccanti e/o nitrati.

#### Antidepressivi triciclici/Antipsicotici/Anestetici

La somministrazione concomitante di ACE inibitori e taluni anestetici, antidepressivi triciclici e antipsicotici può provocare un'ulteriore diminuzione della pressione arteriosa (vedere paragrafo 4.4).

#### Simpaticomimetici

Gli agenti simpaticomimetici possono ridurre l'efficacia antiipertensiva degli ACE inibitori.

#### Oro

Reazioni nitritoidi (i sintomi includono iperemia del viso, nausea, vomito ed ipotensione) sono state riportate raramente in pazienti in terapia con sali d'oro iniettabili (aurotiomalato di sodio) e concomitante terapia con ACE-inibitori, incluso il perindopril.

## **4.6 Gravidanza e allattamento**

### Gravidanza



L'uso degli ACE inibitori è sconsigliato durante il primo trimestre di gravidanza (vedere paragrafo 4.4). L'uso degli ACE inibitori è controindicato durante il secondo ed il terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

L'evidenza epidemiologica sul rischio di teratogenicità a seguito dell'esposizione ad ACE inibitori durante il primo trimestre di gravidanza non ha dato risultati definitivi; tuttavia non può essere escluso un piccolo aumento del rischio. Per le pazienti che stanno pianificando una gravidanza si deve ricorrere a trattamenti antipertensivi alternativi, con comprovato profilo di sicurezza per l'uso in gravidanza, a meno che non sia considerato essenziale il proseguimento della terapia con un ACE inibitore. Quando viene accertata una gravidanza, il trattamento con ACE inibitori deve essere immediatamente interrotto e, se appropriato, si deve iniziare una terapia alternativa.

È noto che nella donna l'esposizione ad ACE inibitori durante il secondo ed il terzo trimestre induce tossicità fetale (ridotta funzionalità renale, oligoidramnio, ritardo nell'ossificazione del cranio) e tossicità neonatale (insufficienza renale, ipotensione, iperkaliemia) (vedere paragrafo 5.3). Se dovesse verificarsi un'esposizione ad un ACE inibitore a partire dal secondo trimestre di gravidanza, si raccomanda un controllo ecografico della funzionalità renale e del cranio. I bambini le cui madri abbiano assunto ACE inibitori devono essere attentamente seguiti per quanto riguarda l'ipotensione (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

#### Allattamento

Poiché non sono disponibili dati riguardanti l'uso di Perindopril Pfizer durante l'allattamento al seno, Perindopril Pfizer non è raccomandato ed è preferibile ricorrere a trattamenti alternativi con comprovato profilo di sicurezza per l'uso durante l'allattamento, soprattutto in caso di neonati o prematuri.

#### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Perindopril Pfizer non compromette direttamente la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari; tuttavia in alcuni pazienti possono sopraggiungere reazioni individuali correlate ad una bassa pressione arteriosa, soprattutto all'inizio del trattamento o in caso di associazione con un altro farmaco antiipertensivo.

Di conseguenza, la capacità di guidare veicoli o di utilizzare macchinari può risultare alterata.

#### **4.8 Effetti indesiderati**

Durante il trattamento con perindopril sono stati segnalati i seguenti effetti indesiderati, classificati secondo la seguente frequenza:

molto comune ( $\geq 1/10$ ); comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); non comune ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ); rara ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ); molto raro ( $< 1/10000$ ), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

#### Patologie del sistema emolinfatico

Sono stati segnalati molto raramente, riduzione dell'emoglobina e dell'ematocrito, trombocitopenia, leucopenia/neutropenia, ed episodi di agranulocitosi o pancitopenia. In pazienti affetti da una deficienza congenita di G-6PDH, sono stati segnalati episodi molto rari di anemia emolitica (vedere paragrafo 4.4)

#### Disturbi del metabolismo e della nutrizione

*Non nota:* ipoglicemia (vedere paragrafi 4.4 e 4.5)

#### Disturbi psichiatrici

*Non comuni:* disturbi dell'umore o del sonno.

#### Patologie del sistema nervoso

*Comuni:* cefalea, capogiro, vertigini, parestesia.

*Molto rari:* confusione.

#### Disturbi dell'occhio

*Comuni:* alterazione della visione.

#### Disturbi dell'orecchio e del labirinto

*Comuni:* tinnito.

#### Disturbi cardiaci

*Molto rari:* aritmia, angina pectoris e infarto miocardico, probabilmente secondari a marcata ipotensione in pazienti ad alto rischio (vedere paragrafo 4.4)

#### Disturbi vascolari

*Comuni:* ipotensione ed effetti correlati all'ipotensione.

*Molto rari:* ictus, probabilmente secondario a marcata ipotensione in pazienti ad alto rischio (vedere paragrafo 4.4).

*Non nota:* vasculite.

#### Disturbi respiratori, toracici e mediastinici

*Comuni:* tosse, dispnea.

*Non comuni:* broncospasmo.

*Molto rari:* polmonite eosinofila, rinite.

#### Disturbi gastrointestinali

*Comuni:* nausea, vomito, dolore addominale, disgeusia, dispepsia, diarrea, costipazione.

*Non comuni:* secchezza della bocca.

*Molto rari:* pancreatite.

#### Disturbi epatobiliari

*Molto rari:* epatite, sia citolitica che colestatica (vedere paragrafo 4.4).

#### Disturbi della cute e del tessuto sottocutaneo

*Comuni:* rush, prurito.

*Non comuni:* angioedema del volto, delle estremità, delle labbra, delle mucose, della lingua, della glottide e/o della laringe, orticaria (vedere paragrafo 4.4).

*Molto rari:* eritema multiforme.

#### Disturbi del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

*Comuni:* crampi muscolari.

#### Disturbi renali e urinari

*Non comuni:* insufficienza renale.

*Molto rari:* insufficienza renale acuta.

## Disturbi dell'apparato riproduttivo e della mammella

*Non comuni:* impotenza.

## Disturbi sistemici e condizioni relative alla sede di somministrazione

*Comuni:* astenia.

*Non comuni:* sudorazione.

## Esami diagnostici

Si possono manifestare aumenti dell'azotemia e della creatinina plasmatica, iperkaliemia reversibili per sospensione del trattamento, soprattutto in presenza di insufficienza renale, insufficienza cardiaca grave e ipertensione renovascolare. Raramente è stato segnalato un aumento degli enzimi epatici e della bilirubina.

## Studi clinici

Durante il periodo di randomizzazione dello studio EUROPA, sono stati raccolti solo gli eventi avversi gravi. Pochi pazienti hanno riportato eventi avversi gravi: 16 (0,3%) dei 6122 pazienti trattati con perindopril e 12 (0,2%) dei 6107 pazienti trattati con placebo. Nei pazienti trattati con perindopril, è stata osservata ipotensione in 6 pazienti, angioedema in 3 e arresto cardiaco improvviso in 1 paziente. Sono stati più numerosi i pazienti che hanno sospeso il trattamento per tosse, ipotensione o altra intolleranza al perindopril, rispetto a quelli trattati con placebo, il 6,0% (n=366) verso il 2,1% (n=129) rispettivamente.

## **4.9 Sovradosaggio**

Sono disponibili dati clinici limitati relativi al sovradosaggio nell'uomo. I sintomi associati al sovradosaggio con ACE inibitori possono includere ipotensione, shock circolatorio, alterazione degli elettroliti, insufficienza renale, iperventilazione, tachicardia, palpitazioni, bradicardia, senso di vertigine, ansia e tosse.

In caso di sovradosaggio, si consiglia l'infusione endovenosa di una soluzione di cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9%). Se si verifica ipotensione, il paziente deve essere posizionato come in caso di shock. Ove disponibile, può inoltre essere preso in considerazione il trattamento con un'infusione endovenosa di angiotensina II e/o di catecolamine. Il perindopril può essere rimosso dalla circolazione sistemica con l'emodialisi (vedere paragrafo 4.4). L'impiego di un pace-maker è indicato in caso di bradicardia resistente alla terapia. Si devono controllare continuamente i segni vitali, gli elettroliti del siero e le concentrazioni della creatinina.

## **5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: ACE-inibitori, non associati

Codice ATC: C09AA04

Il perindopril è un inibitore dell'enzima di conversione dell'angiotensina I in angiotensina II (ACE). L'enzima di conversione o chinasi, è un'esopeptidasi che consente la conversione dell'angiotensina I in angiotensina II, un agente vasocostrittore, e la degradazione della bradichinina, un agente vasodilatatore, in un eptapeptide inattivo. L'inibizione dell'ACE provoca una riduzione dell'angiotensina II nel plasma con conseguente aumento di attività della renina plasmatica (per inibizione del meccanismo di feedback negativo del rilascio di renina) e ridotta secrezione di

aldosterone. Poiché l'ACE inattiva la bradichinina, l'inibizione dell'ACE determina altresì un aumento di attività del sistema callicreina-chinina a livello circolatorio e locale (e quindi anche l'attivazione del sistema delle prostaglandine). È probabile che tale meccanismo contribuisca alla riduzione della pressione arteriosa da parte degli ACE inibitori e che sia in parte responsabile di alcuni effetti collaterali (ad esempio la tosse).

Il perindopril agisce attraverso il suo metabolita attivo, il perindoprilato. Gli altri metaboliti non mostrano inibizione *in vitro* dell'attività dell'ACE.

### Ipertensione

Il perindopril è attivo in tutti gli stadi dell'ipertensione: leggera, moderata, grave; è stata osservata una riduzione della pressione arteriosa sistolica e diastolica sia in posizione supina che eretta.

Il perindopril riduce la resistenza vascolare periferica, provocando una riduzione della pressione arteriosa. Di conseguenza, si verifica un aumento del flusso sanguigno periferico, senza alcun effetto sulla frequenza cardiaca.

Il flusso sanguigno renale di regola aumenta, mentre il tasso di filtrazione glomerulare (GFR) rimane generalmente invariato.

Il picco dell'effetto antiipertensivo sopraggiunge 4-6 ore dopo una somministrazione singola e permane per almeno 24 ore: l'efficacia media è compresa tra l'87 e il 100% dell'effetto di picco.

La riduzione della pressione arteriosa avviene rapidamente. Nei pazienti che rispondono al trattamento, la normalizzazione pressoria è raggiunta entro un mese dall'inizio del trattamento e permane senza comparsa di tachifilassi.

La sospensione del trattamento non provoca fenomeni di ricaduta.

Il perindopril riduce l'ipertrofia ventricolare sinistra.

È stato clinicamente dimostrato nell'uomo che il perindopril possiede proprietà vasodilatatrici. Esso migliora l'elasticità delle grandi arterie e riduce il rapporto media/lume delle piccole arterie.

L'aggiunta di una terapia con un diuretico tiazidico determina una sinergia di tipo additivo. L'associazione di un ACE inibitore e di un tiazidico riduce inoltre il rischio di ipokaliemia indotto dal trattamento con un diuretico.

### Pazienti con insufficienza cardiaca

Perindopril riduce il lavoro cardiaco per diminuzione del pre-carico e post-carico.

Studi su pazienti con insufficienza cardiaca hanno dimostrato:

- diminuzione della pressione di riempimento dei ventricoli sinistro e destro;
- riduzione della resistenza periferica vascolare totale;
- aumento dell'output cardiaco e miglioramento dell'indice cardiaco

In studi comparativi, la prima somministrazione di 2 mg di perindopril a pazienti con insufficienza cardiaca da lieve a moderata non è stata associata a diminuzione significativa della pressione arteriosa a confronto con il placebo.

### Pazienti con coronaropatia stabile

Lo studio EUROPA è uno studio clinico multicentrico, internazionale, randomizzato, in doppio cieco controllato con placebo, la cui durata è stata di 4 anni.

Dodicimiladuecentodiciotto (12218) pazienti di età superiore ai 18 anni hanno ricevuto, in modo randomizzato, 8 mg di perindopril (n=6110) o placebo (n=6108).

I pazienti arruolati presentavano una coronaropatia documentata in assenza di segni clinici di insufficienza cardiaca.

Complessivamente, il 90% dei pazienti aveva avuto un precedente infarto miocardico e/o una precedente rivascolarizzazione coronarica.

La maggior parte dei pazienti assumeva il farmaco in studio in aggiunta alla terapia convenzionale, che comprendeva farmaci antiaggreganti piastrinici, agenti ipolipemizzanti e beta-bloccanti.

Il principale criterio di efficacia era una combinazione di mortalità cardiovascolare, infarto miocardico non fatale e/o arresto cardiaco con rianimazione riuscita. Il trattamento con perindopril 8 mg, una volta al giorno, ha dimostrato una riduzione assoluta significativa dell'end-point primario pari all'1,9% (riduzione del 20% del rischio relativo, 95% CI [9,4; 28,6] –  $p < 0,001$ ). In pazienti con anamnesi di infarto miocardico e/o rivascolarizzazione, è stata osservata una riduzione assoluta dell'end-point primario rispetto al placebo del 2,2% corrispondente a un RRR del 22,4% (95% CI [12,0; 31,6] –  $p < 0,001$ ).

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

Dopo somministrazione orale, l'assorbimento del perindopril è rapido e il picco di concentrazione viene raggiunto entro un'ora. L'emivita plasmatica del perindopril è pari a 1 ora.

Il perindopril è un profarmaco. Il 27% della dose di perindopril somministrata raggiunge il flusso sanguigno come metabolita attivo perindoprilato. In aggiunta al perindoprilato attivo, il perindopril produce 5 metaboliti, tutti inattivi. Il picco di concentrazione plasmatica del perindoprilato viene raggiunto in 3-4 ore.

Poiché l'assunzione di cibo riduce la conversione a perindoprilato, e quindi la biodisponibilità, il perindopril deve essere somministrato per via orale in un'unica dose giornaliera al mattino prima del pasto.

È stata dimostrata una correlazione lineare tra la dose di perindopril assunta e la relativa concentrazione plasmatica.

Il volume di distribuzione del perindoprilato libero è di circa 0,2 l/kg. Il legame del perindoprilato alle proteine plasmatiche, principalmente all'enzima di conversione dell'angiotensina, è del 20%, ma è concentrazione-dipendente.

Il perindoprilato è eliminato attraverso le urine e l'emivita finale della frazione libera è di circa 17 ore, con il raggiungimento dello stato stazionario entro 4 giorni.

L'eliminazione del perindoprilato è ridotta nell'anziano, come pure nei pazienti con insufficienza cardiaca o renale. Nell'insufficienza renale è preferibile un aggiustamento della posologia in funzione del grado di compromissione del paziente (clearance della creatinina).

La clearance di dialisi del perindoprilato è di 70 ml/min.

Nel paziente cirrotico, la cinetica del perindopril è modificata: la clearance epatica della molecola di origine è ridotta della metà. Tuttavia, la quantità di perindoprilato formatasi non viene ridotta e non è quindi necessario un adattamento della posologia (vedere i paragrafi 4.2 e 4.4).

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

In studi di tossicità cronica in seguito a somministrazione orale del farmaco (condotti su ratti e scimmie), l'organo bersaglio è il rene, con danno reversibile.

Non è stata osservata mutagenicità negli studi eseguiti *in vitro* o *in vivo*.

In studi di tossicità sulla riproduzione (condotti su ratti, topi, conigli e scimmie) non sono stati evidenziati segni di embriotossicità o teratogenicità. Tuttavia, la classe degli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina ha dimostrato di provocare effetti indesiderati sullo sviluppo tardivo del feto, che hanno condotto alla morte del feto e a difetti congeniti nei roditori e nei conigli: sono state osservate lesioni renali ed un aumento della mortalità peri- e post-natale.

In studi a lungo termine in ratti e topi non è stata osservata carcinogenicità.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Lattosio anidro  
Silice colloidale anidra  
Cellulosa microcristallina  
Magnesio stearato

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

2 anni  
Dopo prima apertura della busta di alluminio: 60 giorni.

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Conservare sotto i 25 °C.  
Conservare nel contenitore originario per proteggere il medicinale dall'umidità.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Le compresse di Perindopril Pfizer 4 mg sono confezionate in blister di PVC/PVDC/Alluminio. I blister sono poi confezionati in una busta di alluminio laminato a triplo strato insieme a un sacchetto di gel di silice (essiccante). Le buste sigillate sono inserite in astucci di cartone.

Confezioni: 28, 30, 56, 60, 84, 90, 112 e 120 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

**7 TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Pfizer Italia S.r.l.  
Via Isonzo, 71  
04100 Latina

**8 NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

28 compresse di Perindopril Pfizer 4 mg: AIC n. 040263016/M  
30 compresse di Perindopril Pfizer 4 mg: AIC n. 040263028/M  
56 compresse di Perindopril Pfizer 4 mg: AIC n. 040263030/M  
60 compresse di Perindopril Pfizer 4 mg: AIC n. 040263042/M  
84 compresse di Perindopril Pfizer 4 mg: AIC n. 040263055/M  
90 compresse di Perindopril Pfizer 4 mg: AIC n. 040263067/M  
112 compresse di Perindopril Pfizer 4 mg: AIC n. 040263079/M  
120 compresse di Perindopril Pfizer 4 mg: AIC n. 040263081/M

**9 DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

29/04/2011

**10 DATA DI (PARZIALE) REVISIONE DEL TESTO**

04/2011